

COVID-19 Prolongado y Función Renal

Heitor S. Ribeiro, Marcella M. Frediani* y Emmanuel A. Burdmann*

LIM 12, Hospital das Clínicas HCFMUSP, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, BR.

**Estos autores contribuyeron por igual y comparten la posición de primer autor.*

Autor correspondiente: Emmanuel A. Burdmann, MD, PhD. Laboratório de Investigação (LIM) 12, Serviço de Nefrologia, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil, Código Postal: 01246-903. Teléfono de oficina: +551130617343. Correo electrónico: burdmann@usp.br.

Introducción

La infección por la enfermedad del coronavirus 2019 (COVID-19) causa secuelas tardías en personas previamente infectadas. Esto se ha llamado "COVID-19 prolongado" o "post COVID-19", definido como "la continuación o desarrollo de nuevos síntomas 3 meses después de la infección inicial por el SARS-CoV-2, con estos síntomas durando al menos 2 meses sin otra explicación", según la Organización Mundial de la Salud (OMS), aunque se han utilizado diferentes definiciones (Tabla 1).

El COVID-19 prolongado puede incluir fatiga, trastornos del sueño, y disfunciones pulmonares, neuropsiquiátricas, renales, gastrointestinales y cardiovasculares¹. Los factores de riesgo postulados para el COVID-19 prolongado incluyen enfermedad aguda grave que requiere ventilación mecánica invasiva, sexo femenino, obesidad, privación socioeconómica y comorbilidades preexistentes¹.

Tabla 1. Principales terminologías adoptadas para el COVID-19 prolongado.

Terminología	Definición	Referencia
COVID-19 prolongado	Secuelas a largo plazo dentro de los 3 meses desde la infección inicial por el SARS-CoV-2, que duran ≥ 2 meses	Organización Mundial de la Salud (2022) ¹
Condición post COVID-19		
Síndrome post COVID-19 agudo	Síntomas persistentes o complicaciones a largo plazo > 4 semanas después de la infección inicial por el SARS-CoV-2	Nalbandian et al. (2021) ²
COVID-19 prolongado	Secuelas prolongadas y a menudo debilitantes > 4 semanas después de la infección inicial por el SARS-CoV-2	Mehandru y Merad (2022) ³

1. www.who.int/europe/news-room/fact-sheets/item/post-covid-19-condition

2. doi: 10.1038/s41591-021-01283-z.

3. doi: 10.1038/s41590-021-01104-y

Participación renal en la COVID-19 aguda

La participación renal es común en la infección aguda por el síndrome respiratorio agudo severo del coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Hasta el 28% de los pacientes hospitalizados desarrollan lesión renal aguda (LRA) y el 9% requiere terapia de reemplazo renal (TRR)². Los posibles mecanismos de LRA incluyen efectos directos en el riñón, como daño endotelial por entrada viral, activación del complemento, inflamación local con lesión tubular y glomerulopatía colapsante. Además, mecanismos indirectos como la inestabilidad hemodinámica en respuesta a la sepsis, lesión mediada por citocinas y microangiopatía trombótica también pueden desempeñar un papel en el desarrollo de la LRA².

En individuos no COVID-19, se ha demostrado de manera consistente una asociación significativa entre la LRA y el desarrollo o progresión de la enfermedad renal crónica (ERC) tardía³. Sin embargo, se sabe poco sobre los efectos a largo plazo de la COVID-19 en la función renal y si hay una asociación entre la gravedad de la COVID-19 en la fase aguda de la infección y la aparición de LRA durante la hospitalización con progresión a largo plazo a la ERC.

Función renal después del alta hospitalaria

El riñón es claramente un órgano diana en la COVID-19 moderada a grave. Como se discutió anteriormente, la LRA es una de las principales

complicaciones que puede llegar hasta el 25% en pacientes con COVID-19 hospitalizados².

A pesar de que los efectos agudos de la COVID-19 en la función renal durante la estancia hospitalaria se han abordado con frecuencia, los efectos a corto y mediano plazo en la función renal y los resultados relacionados después de la infección aguda permanecen poco conocidos.

Un estudio realizado en los EE. UU. investigó los resultados de pacientes con COVID-19 y LRA durante la hospitalización, agrupados según recuperación temprana o tardía de la LRA, y mostró que el 27% de los pacientes tuvo una recuperación prolongada, definida como una disminución de la creatinina sérica (sCr) a más del 50% del valor basal a > 7 a 90 días desde el diagnóstico de la LRA⁴. La incidencia de eventos renales adversos mayores (MAKE) a los 90 días, definidos como un resultado compuesto de: muerte, o dependencia de diálisis, disminución de la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) $\geq 25\%$ desde el valor basal o aparición de ERC 90 días después del alta por COVID-19 fueron del 23% y 24%, respectivamente, y estas incidencias fueron mayores en el grupo con recuperación prolongada, en comparación con el grupo de recuperación temprana. Una posible explicación de estos resultados es que la recuperación lenta de la LRA puede estar asociada con inflamación sistémica persistente.

Otro estudio retrospectivo de cohortes publicado en 2021, analizó la asociación entre el desarrollo de LRA en pacientes con COVID-19 frente al desarrollo de LRA en pacientes de control sin COVID-19, así como el cambio en la TFGe durante los primeros 6 meses después del alta hospitalaria³. En el momento del alta hospitalaria, el 82% de los pacientes con LRA y el 80% de los

pacientes sin LRA asociada a COVID-19, habían logrado recuperar la función renal. La tasa media de disminución de la TFGe fue de $-11,3 \text{ mL/min/1,73 m}^2/\text{año}$ (IC del 95%, $-22,1$ a $-0,4 \text{ mL/min/1,73 m}^2/\text{año}$), que más alta para los pacientes con LRA asociada a COVID-19 en comparación con aquellos sin COVID-19. Estos hallazgos sugieren que la LRA asociada a COVID-19 puede ser un factor de riesgo para una recuperación más prolongada de la función renal o el desarrollo de un descenso tardío en la TFGe después de la hospitalización. Sin embargo, no hay evidencia previa que haya comprobado esta asociación a largo plazo. Estudios futuros deben abordar esta brecha de conocimiento para promover una atención más cercana a estos pacientes.

Resultados renales a largo plazo

Desde que el COVID-19 prolongado se convirtió en un problema de salud para los sobrevivientes de la COVID-19, una creciente cantidad de evidencia se ha centrado en comprender los resultados renales a largo plazo, como la disminución de la TFGe, el desarrollo o progresión de la ERC, la enfermedad renal en etapa terminal (ERT), la necesidad de inicio de TRR o trasplante renal⁵. Sin embargo, la mayor parte de esta evidencia proviene de sistemas de atención médica nacionales o bases de datos hospitalarias, y faltan estudios de cohortes prospectivos bien diseñados. Un estudio de cohorte multicéntrico retrospectivo realizado con 12,891 pacientes hospitalizados sobrevivientes de la COVID-19 mostró que aquellos con LRA asociada a COVID-19 tenían un 54% más de riesgo de deterioro persistente de la función

renal (sCr persistentemente elevada ≥ 1.25 veces el valor basal) comparados con aquellos sin LRA, en un seguimiento de 1 año (RR: 1.54, IC del 95%: 1.21 - 1.96)⁶.

En un estudio de cohorte retrospectivo poblacional que involucró a 457 pacientes con COVID-19 y síntomas persistentes, pero no necesariamente hospitalizados, se encontró una disminución la TFGe de 2.96 mL/min/1,73 m² equivalente al 3.39% del valor basal, al cabo de un seguimiento de 1 año⁷. Los autores también encontraron disminuciones más altas en pacientes hospitalizados (4.95 mL/min/1,73 m² y 5.90%) y con diabetes (5.07 mL/min/1,73 m² y 6.11%). Estas disminuciones de 1 año en la función renal son sustancialmente mayores que en poblaciones de edad similar, lo que sugiere la necesidad de un monitoreo cercano de la función renal en pacientes con COVID-19 prolongado.

Mathew et al ⁸ investigaron la incidencia de la ERC luego de infección por COVID-19, por revisión de historias clínicas de pacientes según el código de diagnóstico ICD-10 N18.x, en un período entre marzo de 2020 hasta enero de 2022. Un total de 1.2% (n = 8,322) de pacientes con COVID-19 fueron diagnosticados con ERC. Se encontró que la LRA fue un factor asociado con la ERC subsiguiente, tanto en la LRA adquirida en el hospital (HR: 6.2; IC del 95%: 5.7 - 6.8) como en la LRA adquirida en la comunidad (HR: 23.6; IC del 95%: 22.3 - 25.0). Los autores también encontraron desarrollo tardío de ERT en el 0.07% (n = 452) según código ICD-10 N18.6 y dependencia de TRR según código Z99.2, en el 0.04% (n = 279).

Estos hallazgos resaltan el impacto de la LRA en el pronóstico a largo plazo de la función renal de los sobrevivientes de la COVID-19, así como la

disminución relativamente más alta y rápida de la función renal a largo plazo después de la infección por COVID-19. Sin embargo, los datos sobre el desarrollo de ERC *de novo* y ERT, o progresión a ERC después de la COVID-19, son escasos. Nuestro grupo de investigación está llevando a cabo actualmente una revisión exhaustiva del tema y un estudio sobre el COVID-19 prolongado en un grupo de pacientes que sobrevivieron a una hospitalización por COVID-19 moderada/severa y esperamos aclarar las principales preguntas sobre los efectos del COVID-19 prolongado en la función renal y los resultados.

Implicaciones clínicas y de políticas de salud

Es necesario comprender mejor la asociación entre el COVID-19 prolongado y los resultados renales para mejorar el desarrollo de estrategias de atención médica y el seguimiento adecuado de la función renal de los sobrevivientes de la COVID-19. Los pacientes con mayor riesgo de ERC después de la infección por SARS-CoV-2 se beneficiarán del asesoramiento en nefrología, con énfasis en prevenir una rápida disminución de la función renal, con un control estricto de otros factores de riesgo bien conocidos, como la hipertensión, la diabetes y estilo de vida.

REFERENCIAS

1. Yong SJ. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infect Dis (Auckl)*.

- 2021;53(10):737-754. doi:10.1080/23744235.2021.1924397
2. Copur S, Berkkan M, Basile C, Tuttle K, Kanbay M. Post-acute COVID-19 syndrome and kidney diseases: what do we know? *J Nephrol.* 2022;35(3):795-805. doi:10.1007/s40620-022-01296-y
 3. Nugent J, Aklilu A, Yamamoto Y, et al. Assessment of Acute Kidney Injury and Longitudinal Kidney Function After Hospital Discharge Among Patients With and Without COVID-19. *JAMA Netw Open.* 2021;4(3). doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.1095
 4. Lu JY, Boparai MS, Shi C, et al. Long-term outcomes of COVID-19 survivors with hospital AKI: association with time to recovery from AKI. *Nephrol Dial Transplant.* 2023;38(10):2160-2169. doi:10.1093/ndt/gfad020
 5. Mahalingasivam V, Su G, Iwagami M, Davids MR, Wetmore JB, Nitsch D. COVID-19 and kidney disease: insights from epidemiology to inform clinical practice. *Nat Rev Nephrol.* 2022;18(8):485-498. doi:10.1038/s41581-022-00570-3
 6. Tan BWL, Tan BWQ, Tan ALM, et al. Long-term kidney function recovery and mortality after COVID-19-associated acute kidney injury: an international multi-centre observational cohort study. *eClinicalMedicine.* 2023;55:101724. doi:10.1016/j.eclinm.2022.101724
 7. Atiquzzaman M, Thompson JR, Shao S, et al. Long-term effect of COVID-19 infection on kidney function among COVID-19 patients followed in post-COVID recovery clinics in British Columbia, Canada. *Nephrol Dial*

Transplant. Published online June 2023. doi:10.1093/ndt/gfad121

8. Mathew RO, Zhang J, Yang X, Chen S, Olatosi B, Li X. Incidence of Chronic Kidney Disease Following Acute Coronavirus Disease 2019 Based on South Carolina Statewide Data. *J Gen Intern Med*. 2023;38(8):1911-1919. doi:10.1007/s11606-023-08184-6